

明 細 書

1, 2, 4-トリアゾール化合物の製造方法及びその中間体

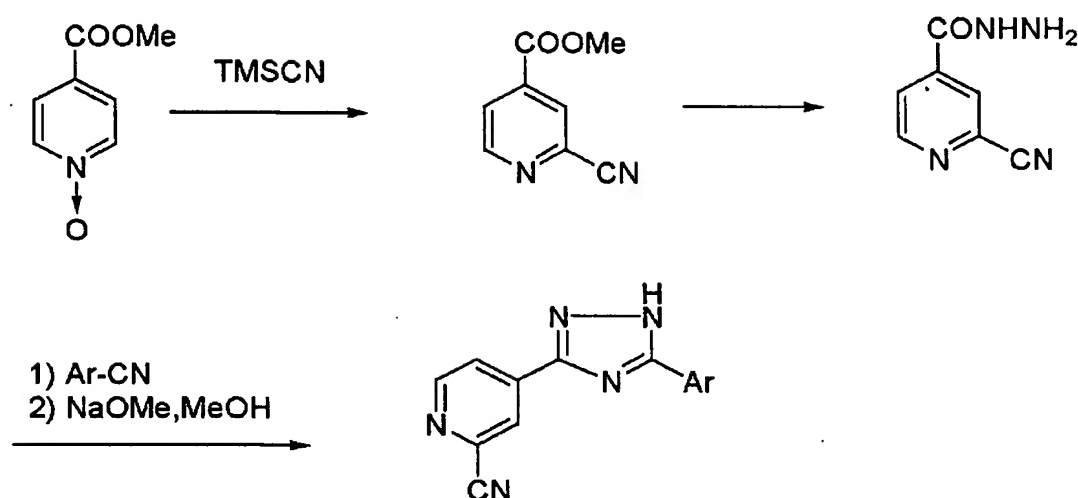
技術分野

- [0001] 本発明は、3及び5位に芳香族の置換基を有する新規1, 2, 4-トリアゾール化合物の製造方法及びその中間体に関する。

背景技術

- [0002] 高尿酸血症による痛風の治療には非ステロイド系又はステロイド系の抗炎症剤による薬物治療により発作を沈静化後、生活慣習改善による治療が行われる。しかし、痛風関節炎を繰り返す症例、痛風結節を認める症例、さらには無症候性高尿酸血症でも血清尿酸値が8mg/dL以上の場合には血清尿酸値を低下させる薬剤の適応となり、患者の病態(尿酸排泄低下型か、尿酸産生亢進型か、尿路結石の危険があるか、等)に応じた投薬が行なわれる。血清尿酸値を低下させる手段としてキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する薬剤が使われているが、同薬剤で臨床上使用されているのはアロプリノールのみである。
- [0003] かかる実情において種々検討した結果、本発明者等は、置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を3位に有し、置換基を有していてもよい芳香族基を5位に有する新規な1, 2, 4-トリアゾール化合物が、キサンチンオキシダーゼを阻害し、痛風、高尿酸血症の治療に有用であることを見出し、先に特許出願した(特許文献1)。そして、この化合物は次の反応式に示す方法により製造されていた。

[0004] [化1]



[0005] (式中、TMSはトリメチルシリル基を示し、Arは芳香族基を示す)

[0006] この方法は、少量の製造においては充分目的を達し得る方法であったが、置換又は非置換の2-シアノイソニコチン酸ヒドラジドの製造が煩雑である上、各工程で生成化合物の物性に合わせて反応溶媒を選択する必要があるため、工程毎の単離を必要とする等の問題があった。さらに、全体としての収率が充分高くないため工業的に生産するには問題があった。

特許文献1:特開2002-017825号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、痛風、高尿酸血症の治療に有用な、置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を3位に有し、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を5位に有する1, 2, 4-トリアゾール化合物の大量製造に適した製造方法及びその中間体を提供することにある。

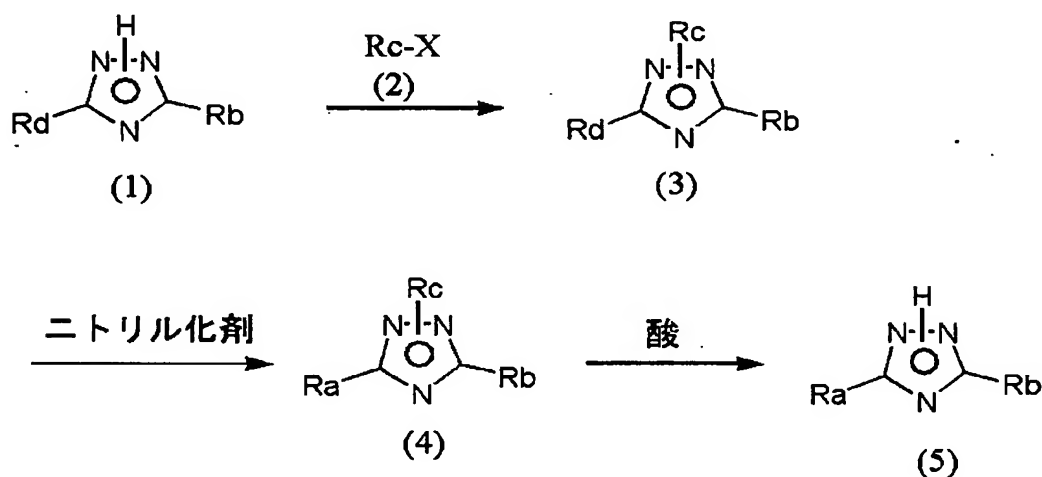
課題を解決するための手段

[0008] そこで、本発明者は、予め2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基を3位に有し、置換基を有していてもよい芳香族基を5位に有する1, 2, 4-トリアゾール化合物を製造しておき、この化合物のトリアゾール環の窒素原子に結合する水素原子を、有機溶媒可溶性となり、酸によって除去できる基に変換した後に

ニトリル化し、次いで該基を除去することにより置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を3位に、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を5位に有する1, 2, 4-トリアゾール化合物が、各工程毎の単離を必要とせず、極めて高収率で得られることを見出し、本発明を完成した。

[0009] 本発明方法は、次の反応式で表される。

[0010] [化2]



[0011] (式中、Rdは2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基を示し、Rbは置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、Rcは式(3)及び(4)の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基を示し、式(3)及び(4)の化合物においてはトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示し、Raは置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を示し、Xはハロゲン原子又はスルホン酸残基を示し、式(1)及び(5)の化合物においては水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している)。

[0012] すなわち、本発明は一般式(1)で表される化合物に、式(2)で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(3)で表される化合物、その塩又はその水和物の製造法を提供するものである。

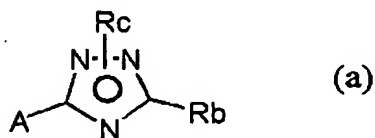
また、本発明は一般式(3)で表される化合物にニトリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(4)で表される化合物、その塩又はその水和物の製造法を提供するものである。

また、本発明は一般式(3)で表わされる化合物にニトリル化剤を反応させて一般式(4)で表される化合物を得、次いでこれに酸を反応させることを特徴とする一般式(5)で表される1, 2, 4-トリアゾール化合物、その塩又はその水和物の製造法を提供するものである。

本発明方法において、一般式(3)及び(4)で表される化合物は、製造中間体として有用である。

従って、本発明は、次の一般式(a)

[0013] [化3]



(式中、AはRd又はRa、即ち2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基又は置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を示し、Rb及びRcは前記と同じものを示す)で表わされる1, 2, 4-トリアゾール化合物、その塩又はその水和物を提供するものである。

発明の効果

[0014] 化合物(1)より、反応途中で反応生成物をいずれも単離することなく高収率で、キサンチンオキシダーゼを阻害し、痛風、高尿酸血症の治療に有用である置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を3位に有し、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を5位に有する1, 2, 4-トリアゾール化合物(5)を製造することができる。

発明の実施の形態

[0015] 前記反応式中、Rdで示されるピリジンN-オキシド-4-イル基及びRaで示される2-シアノピリジン-4-イル基に置換し得る基としては、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基及びフェニル基から選ばれる1-3個が挙げられる。

[0016] Rbで示されるピリジル基又はフェニル基に置換し得る基としては、シアノ基、ニトロ

基、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換又は非置換の低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、N-低級アルキルピペラジノ基、低級アルキルアミノ基、フェニル基及びフェニルチオ基から選ばれる1〜4個が挙げられる。

- [0017] Rd、Ra及びRbにおいて、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。低級アルキル基としては炭素数1〜6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基等が挙げられる。置換又は非置換の低級アルコキシ基としては、炭素数1〜6の直鎖又は分岐鎖の置換又は非置換のアルコキシ基が挙げられ、例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、メキシエチルオキシ基、メキシエトキシエチルオキシ基、ベンジルオキシメチルオキシ基等が挙げられる。低級アルキルチオ基としては、炭素数1〜6の直鎖又は分岐鎖のアルキルチオ基が挙げられ、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。N-低級アルキルピペラジノ基及び低級アルキルアミノ基の低級アルキル基としては、炭素数1〜6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられる。

- [0018] Rcとしては、式(3)及び(4)で表される化合物を有機溶媒可溶性とし、酸で除去できる基であれば限定されないが、例えば、一般式(6)

- [0019] [化4]



- [0020] (式中、Ryは、置換又は非置換のアルキル基を示す)で表される基、ジフェニルメチル基又はp-アルコキシベンジル基等が挙げられる。

- [0021] 式(6)中、Ryで示される置換又は非置換のアルキル基としては、炭素数1〜6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基(C_{1-6} アルキル基と略す)、フェニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、トリ(C_{1-6} アルキル)シリル- C_{1-6} アルキル基が挙げられる。ここで、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシの例としては、前記低級アルキル基及び置換又は非置換の低級アルコキシ基と同じもの、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

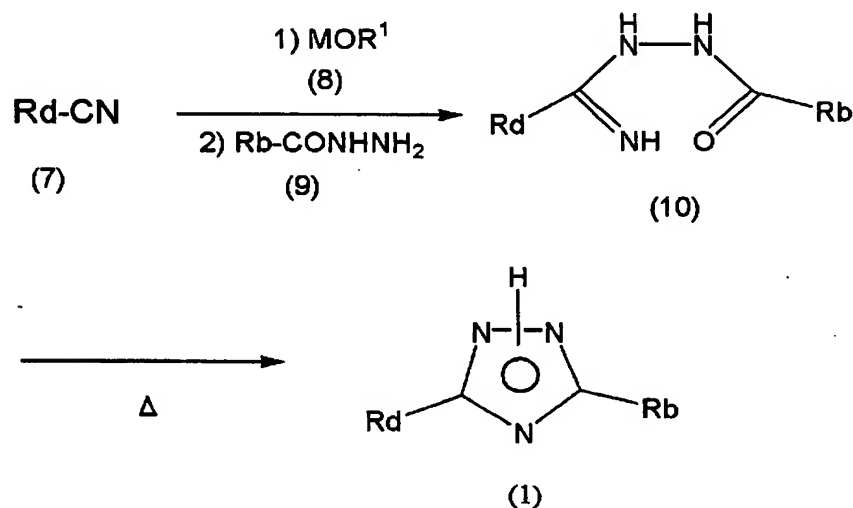
また、p-アルコキシベンジル基としては、p- C_{1-6} アルコキシベンジル基が挙げられ

る。

特に好ましい式Rcの例としては、ベンジルオキシメチル基、メキシメチル基、メキシエトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、ジフェニルメチル基、p-メキシベンジル基が挙げられる。

[0022] 原料である一般式(1)で表される化合物は、例えば、特開昭47-7120号公報、特開昭61-152661号公報、特開昭62-149673号公報、特開2002-528447号公報、欧州特許出願公開第559363号明細書等に記載の方法によって製造することができるが、次の反応式に従って製造するのが好ましい。

[0023] [化5]



[0024] (式中、Mはアルカリ金属原子を示し、R¹は低級アルキル基を示し、Rb及びRdは前記と同じものを示す)

[0025] すなわち、4-シアノピリジンN-オキシド類(7)にアルカリ金属アルコキシド(8)を反応後、次いでヒドラジド類(9)を反応させて化合物(10)を得、これを加熱閉環することにより式(1)の原料化合物が得られる。

[0026] ここで、アルカリ金属アルコキシドとしては、ナトリウムメトキシド等が挙げられる。4-シアノピリジンN-オキシド類(7)とアルカリ金属アルコキシド(8)との反応は、アルコール中で室温〜80℃で数時間行うのがよい。また、ヒドラジド類(9)との反応は、50〜100℃で30分〜数時間行えばよく、更にその後の加熱閉環反応は、100〜150℃程度の加熱で充分である。

- [0027] 4-シアノピリジンN-オキシド類(7)から式(1)の化合物までの反応は、中間体を何ら単離せず、1ポットで行うことができ、しかも高収率で(1)の原料化合物を得ることができる。
- [0028] 原料化合物(1)と式(2)の化合物との反応は、有機溶媒中、塩基の存在下に行われる。有機溶媒としては、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、ジオキサン等が挙げられる。このうち、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒が好ましい。塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミンが好ましい。反応は、50〜150℃で1〜6時間行えばよい。
- [0029] 化合物(3)のニトリル化反応は、有機溶媒中、トリメチルシリルニトリル、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等のニトリル化剤と、以下に示す試薬との組み合わせによって行われる(ただし、ニトリル化剤がシアン化カリウム及びシアン化ナトリウムの場合には、トリエチルアミン及びジイソプロピルアミンとの組み合わせは除く)。N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド、4-モルホリニルカルボニルクロリド、アセチルクロリド、ベンゾイルクロリド、p-トルエンスルホンクロリド、クロロ炭酸エチル、メキシメチルクロリド、硫酸ジメチル、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン。
- このうち、トリメチルシリルニトリルとN, N-ジメチルカルバミン酸クロリド及びトリメチルシリルニトリルとトリエチルアミンの組み合わせが好ましい。
- [0030] 反応溶媒としては、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン等が使用できるが、N, N-ジメチルアセトアミドが好ましい。
- [0031] 反応温度及び時間は、0〜10℃、好ましくは5℃以下でニトリル化剤を加え、30分〜2時間攪拌後、20〜70℃、好ましくは30〜60℃で5〜20時間、好ましくは7〜15時間攪拌する。
- [0032] 次いで、ニトリル化して得られた化合物(4)のトリアゾール環の窒素原子上の基を酸により除去して、1, 2, 4-トリアゾール化合物(5)を得る。
- 使用する酸としては、該基を除去でき、且つ本発明化合物を破壊することのない酸であれば使用可能である。好ましくはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有

機酸、塩酸、硫酸等の無機酸が挙げられる。

- [0033] 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、2-ブタノール等のアルコール類又はアルコール類とトルエンの混合溶媒が使用できるが、エタノール、イソプロパノールが好ましい。

反応温度及び時間は、50℃～150℃、好ましくは80℃～120℃で3時間～20時間、好ましくは5時間～15時間攪拌する。

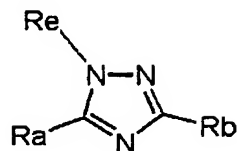
- [0034] 化合物(1)から化合物(5)までの反応は、有機溶媒中で行うことができ、中間体を単離することなく、1ポットで行うことができ、しかも高収率で工業的に有利である。

- [0035] 得られた化合物(5)は、酸処理に用いた酸の付加塩として単離することができる場合がある。当該酸付加塩は所望により中和することにより、化合物(5)の遊離塩基とすることもできる。化合物(5)の中和に使用する塩基は、中和する酸によって相違するが、好ましくは炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等が使用可能である。反応溶媒としては、アルコール水系の溶媒が使用できるが、アルコールとしてはエタノール、イソプロパノール、2-ブタノールの低級アルコール等が好ましい。反応温度は、10℃～50℃、好ましくは20℃～30℃で行うのがよい。

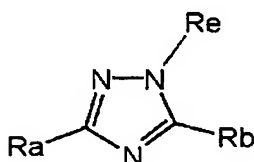
- [0036] 本発明が基本骨格とする1, 2, 4-トリアゾール化合物には以下の如き異性体(A)、(B)、(C)が存在するが、本発明においてはこれらを全て1, 2, 4-トリアゾールと表記し一般式として表示した。

[0037] [化6]

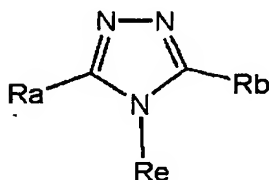
異性体 (A)



異性体 (B)



異性体 (C)



[0038] (式中、Ra及びRbは前記と同じものを示し、Reは水素原子又はRcを示す)

実施例 1

[0039] 以下に本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0040] 参考例1

5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、4-シアノピリジン-N-オキシド(130.0g)のメタノール(1040 mL)懸濁液にナトリウムメトキシド(5.85g)を加え、室温で2時間攪拌した。次にイソニコチン酸ヒドラジド(148.43g)を加え、1時間還流した。この反応溶液を室温に戻し、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF・910mL)を加え、反応液中のメタノールを留去し、内温105℃で8時間加熱した。反応後室温に戻し、析出した黄色結晶を濾取し、DMF(130mL)、メタノール(130mL×2)で洗浄した。この結晶を60℃で15時間

減圧乾燥し、標記化合物を黄色結晶として234.32g得た。

[0041] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.98–8.03(m, 4H), 8.36(d, 2H, $J=7.02\text{Hz}$), 8.75–8.77(m, 2H)

[0042] 参考例2

5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、4-シアノピリジン-N-オキシド(0.99g)のメタノール(8.0mL)懸濁液にナトリウムメトキシド(0.045g)を加え、室温で2時間攪拌した。次に2-メチルイソニコチン酸ヒドラジド(1.25g)を加え、1時間還流した。この反応溶液を室温に戻し、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF・14.0mL)を加え、反応液中のメタノールを留去し、外温110℃で23時間加熱した。反応後室温に戻し、析出した黄色結晶を濾取し、DMF(3.0mL×6)、メタノール(3.0mL×3)で洗浄した。この結晶を80℃で4.5時間減圧乾燥し、標記化合物を黄色結晶として1.75g得た。

[0043] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.58(s, 3H), 7.64(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$), 7.88(s, 1H), 7.99–8.03(m, 2H), 8.36(d, 2H, $J=7.29\text{Hz}$), 8.62(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$)

[0044] 参考例3

5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-クロロ-4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、4-シアノピリジン-N-オキシド(5.00g)のメタノール(40.0mL)懸濁液にナトリウムメトキシド(0.22g)を加え、室温で2時間攪拌した後、2-クロロイソニコチン酸ヒドラジド(7.14g)を加え、1.5時間還流した。これにDMF(35.0mL)を加え、反応液中のメタノールを留去し、120℃で24時間加熱した。加熱後室温に戻し、析出した白色結晶を取り出し、DMF、メタノールで順次洗浄、減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として9.50g得た。

[0045] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.99–8.04(m, 4H), 8.38(d, 2H, $J=1.35\text{Hz}$), 8.59(d, 1H, $J=4.86\text{Hz}$)

[0046] 参考例4

5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-フェニル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、4-シアノピリジン-N-オキシド (1.63g) のメタノール (13.0mL) 懸濁液にナトリウムメトキシド (0.074g) を加え、室温で2時間攪拌した後、2-フェニルイソニコチン酸ヒドラジド (2.90g) を加え、2時間還流した。これにDMF (30.0mL) を加え反応液中のメタノールを留去し、120℃で13.5時間加熱した。加熱後室温に戻し、析出した白色結晶を濾取し、メタノールで洗浄後減圧乾燥し、標記化合物を黄色結晶として1.97g得た。

[0047] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.50–7.59 (m, 3H), 7.96 (d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$), 8.05 (d, 2H, $J=6.75\text{Hz}$), 8.16 (d, 2H, $J=7.56\text{Hz}$), 8.37 (d, 2H, $J=6.75\text{Hz}$), 8.53 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$)

[0048] 参考例5

5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-[3-シアノ-4-{2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ}フェニル]-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、3-シアノ-4-{2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ}ベンゾニトリル (4.22g) のメタノール (34.0mL) 懸濁液にナトリウムメトキシド (0.28g) を加え、室温で7.5時間攪拌した後、イソニコチン酸ヒドラジド-N-オキシド (2.62g) を加え、11時間還流した。還流後室温に戻し、析出した黄色結晶を濾取し、メタノールで洗浄後減圧乾燥し、標記化合物を黄色結晶として2.73g得た。

[0049] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.26 (s, 3H), 3.46–3.49 (m, 2H), 3.63–3.66 (m, 2H), 3.83 (t, 2H, $J=4.59\text{Hz}$), 4.37 (t, 2H, $J=4.59\text{Hz}$), 7.48 (d, 1H, $J=8.91\text{Hz}$), 7.99 (dd, 2H, $J=5.27, 1.62\text{Hz}$), 8.28–8.35 (m, 4H)

[0050] 実施例1

(1) N-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例1で得た黄色結晶 (70.0g) のN, N-ジメチルアセトアミ

ド(700mL)懸濁液にベンジルクロメチルエーテル(46.6mL)を滴下し、室温で10分間攪拌後、トリエチルアミン(46.9mL)を滴下し、内温85℃で2時間加熱して、N-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール溶液を得た。この溶液から一部を単離し、以下のデータを得た。標記化合物は白色結晶であった。(異性体混合物)

[0051] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.72(s, 2H), 4.73(s, 2H), 5.78(s, 2H), 5.82(s, 2H), 7.29-7.37(m, 10H), 7.90(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 7.94(dd, 2H, $J=5.13, 1.89\text{Hz}$), 7.99-8.01(m, 4H), 8.33(dd, 2H, $J=5.13, 1.89\text{Hz}$), 8.43(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.73-8.76(m, 2H), 8.82-8.84(m, 2H)

[0052] (2) N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

(1)で得られた溶液を内温5℃に冷却し、トリメチルシリルニトリル(46.8mL)を滴下、10分間攪拌後、N,N-ジメチルカルバミン酸クロリド(64.7mL)を滴下し、内温5℃で1時間攪拌した。次に内温を徐々に35℃に昇温し、10時間攪拌した。この反応液を5℃に冷却し、0.5mol/L炭酸カリウム水溶液(878mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。内温を室温に戻し、トルエン(350mL)を加え攪拌し、沈殿した生成物を溶解させた。この溶液にトルエン(1750mL)を加え分液し、有機層を水(700mL×2)で洗浄、硫酸マグネシウム(140.0g)で乾燥した。このN-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールのトルエン抽出液を700mLまで濃縮し、この溶液から一部を単離して以下のデータを得た。標記化合物は白色結晶であった。(異性体混合物)

[0053] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.71(s, 2H), 4.74(s, 2H), 5.83(s, 2H), 5.88(s, 2H), 7.28-7.35(m, 10H), 7.92(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.02(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.22(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.32(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.49(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.54(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.76(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.85(d, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.92(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$), 9.01(dd,

1H, J=5.13, 0.81Hz)

[0054] 実施例2

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール p-トルエン
スルホン酸塩の製造

実施例1(2)で得たトルエン溶液に、2-プロパノール(700mL)を加え攪拌し、この溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(151.16g)を加え、内温80℃で8時間攪拌した。室温に戻り析出した結晶を取り出し、2-プロパノール(210mL×2)で洗浄した。この白色結晶を60℃で15時間減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として106.0gを得た。続いて、この結晶90.0gを2-ブタノール(49mL)と水(491mL)の混合液に懸濁し、内温80℃で1時間加熱した。内温を室温に戻し、結晶を濾取し、2-ブタノール-水(1:10)の混合液(270mL×3)で洗浄して得た結晶を60℃で15時間減圧乾燥し、高純度の標記化合物75.7gを得た。

[0055] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 2.29(s, 3H), 7.11(m, 2H), 7.48(dd, 2H, J=6.48, 1.62Hz), 8.32-8.35(m, 3H), 8.57(dd, 1H, J=1.62, 0.81Hz), 8.94-8.98(m, 3H)

[0056] 実施例3

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

実施例2で得られた白色結晶50.0gに、2-ブタノール(937.5mL)と水(312.5mL)を加え内温80℃で加熱溶解後、直ちに濾過し、濾液を内温20℃まで冷却した。得られた懸濁溶液に0.52mol/炭酸水素ナトリウム水溶液(250mL)を滴下し、室温で2時間攪拌後、結晶を濾取し、水(150mL×3)、2-ブタノール(150mL×2)で洗浄した。この結晶を80℃で15時間減圧乾燥し、標記化合物を淡黄色結晶として29.4gを得た。

[0057] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 8.02(dd, 2H, J=4.59, 1.62Hz), 8.32(dd, 1H, J=5.13, 1.62Hz), 8.55(dd, 1H, J=1.62, 1.08Hz), 8.80(dd, 2H, J=4.59, 1.62Hz), 8.93(dd, 1H, J=5.13, 1.08Hz)

[0058] 実施例4

(1)N-メトキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリ

アゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例1で得られた黄色結晶(34.7g)のN,N-ジメチルアセトアミド(347mL)懸濁液に、クロロメチルメチルエーテル(13.7mL)を滴下し、室温で10分間攪拌後、トリエチルアミン(25.3mL)を滴下し内温83℃で2時間加熱した。一部この反応溶液を室温に戻し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)により精製し、標記化合物を白色結晶として確認した。(異性体混合物)

^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.43(s, 3H), 3.44(s, 3H), 5.67(s, 2H), 5.70(s, 2H), 7.89(dd, 2H, $J=4.32, 1.89\text{Hz}$), 7.93(dd, 2H, $J=5.13, 2.16\text{Hz}$), 7.99(dd, 4H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.32(dd, 2H, $J=5.13, 2.16\text{Hz}$), 8.43(dd, 2H, $J=4.32, 1.89\text{Hz}$), 8.74(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.84(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$)

[0059] (2)N-メトキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリ
アゾールの製造

(1)で得た反応液を内温15℃まで冷却し、トリメチルシリルニトリル(23.8mL)を滴下して10分間攪拌後、N,N-ジメチルカルバミン酸クロリド(26.7mL)を滴下し、室温で1時間、内温57℃で3時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5mol/L炭酸カリウム水溶液(581mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエン(1042mL)により抽出し、更らにその水層をトルエン(347mL)により抽出を行い、このトルエン抽出液を合わせ、水(347mL)、飽和食塩水(347mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム(69.5g)で乾燥した。このトルエン抽出液をフィルターに通し硫酸マグネシウムを除去した後、347mLまで濃縮した。この溶液から一部を単離し、標記化合物を確認した。標記化合物は白色結晶であった。(異性体混合物)

[0060] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.42(s, 3H), 3.44(s, 3H), 5.71(s, 2H), 5.75(s, 2H), 7.91(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.02(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 8.23(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.32(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.48(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.53(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.76(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.86(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$)

z), 8.92(dd, 1H, J=5.13, 0.81Hz), 9.02(dd, 1H, J=5.13, 0.81Hz)

[0061] 実施例5

(1) N-(2-メトキシエトキシメチル)-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

参考例1で得た黄色結晶 (1.00g) のN, N-ジメチルアセトアミド(10.0mL)懸濁液に、2-メトキシエトキシメチルクロリド(0.55mL)を滴下し室温で10分間攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン(0.82mL)を滴下し外温90℃で2時間加熱した。一部この反応溶液を室温に戻し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)により精製し、標記化合物を白色結晶として確認した。(異性体混合物)

[0062] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.19(s, 3H), 3.20(s, 3H), 3.46-3.49(m, 4H), 3.76-3.80(m, 4H), 5.73(s, 2H), 5.76(s, 2H), 7.89-7.92(m, 2H), 7.94(d, 2H, J=7.02Hz), 7.99(dd, 4H, J=5.13, 1.62Hz), 8.31-8.33(m, 2H), 8.44(d, 2H, J=7.02Hz), 8.74(dd, 2H, J=5.13, 1.62Hz), 8.85(dd, 2H, J=5.13, 1.62Hz)

[0063] (2) N-(2-メトキシエトキシメチル)-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

(1)の反応液を25分間氷浴で冷却し、トリメチルシリルニトリル(0.67mL)を滴下して10分間攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド(0.93mL)を滴下し、氷浴で1時間攪拌した。その後、外温を60℃に上げ3時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5mol/L炭酸カリウム水溶液(12.0mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエン(30.0mL)で抽出し、水(10.0mL×2)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン:クロロホルム=1:10→1:5)で精製し、標記化合物を無色油状物として1.34g得た。(異性体混合物)

[0064] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.19(s, 3H), 3.20(s, 3H), 3.33-3.49(m, 4H), 3.75-3.81(m, 4H), 5.77(s, 2H), 5.82(s, 2H), 7.93(dd, 2H, J=4.59, 1.62Hz), 8.01(dd, 2H, J=4.32, 1.62Hz), 8.24(dd, 1H, J

=5.13, 1.62Hz), 8.30–8.32(m, 1H), 8.50–8.51(m, 1H), 8.53(dd, 1H, J=1.62, 0.81Hz), 8.75(dd, 2H, J=4.32, 1.62Hz), 8.86(dd, 2H, J=4.59, 1.62Hz), 8.91(dd, 1H, J=5.13, 0.81Hz), 9.02(dd, 1H, J=5.13, 0.81Hz)

[0065] 実施例6

(1) N-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例1で得た黄色結晶 (1.00g) のN, N-ジメチルアセトアミド(10.0mL)懸濁液に、2-(クロロメキシ)エチルトリメチルシラン(0.85mL)を滴下し室温で10分間攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン(0.82mL)を滴下し外温90℃で2時間加熱した。一部この反応溶液を室温に戻し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)により精製し、標記化合物を無色油状物として確認した。(異性体混合物)

[0066] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): -0.01(s, 9H), 0.00(s, 9H), 0.89–1.00(m, 4H), 3.76–3.84(m, 4H), 5.77(s, 2H), 5.81(s, 2H), 7.96–7.98(m, 2H), 8.00–8.07(m, 6H), 8.38–8.41(m, 2H), 8.49–8.52(m, 2H), 8.79–8.81(m, 2H), 8.90(dd, 2H, J=4.59, 1.62Hz)

[0067] (2) N-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

(1)の反応液を35分間氷浴で冷却し、トリメチルシリルニトリル(0.67mL)を滴下して10分間攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド(0.92mL)を滴下し、1時間攪拌した。その後、外温を60℃に上げ、3時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5mol/L炭酸カリウム水溶液(12.0mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液にトルエン(30.0mL)で抽出し、水(10.0mL×2)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン:クロロホルム=1:10)で精製し、標記化合物を白色結晶として1.5g得た。(異性体混合物)

[0068] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 0.00(s, 18H), 0.95(t, 4H, J=7.97Hz)

, 3.76–3.83(m, 4H), 5.82(s, 2H), 5.87(s, 2H), 7.99–8.01(m, 2H), 8.07(dd, 2H, J=4.32, 1.62Hz), 8.32(dd, 1H, J=5.13, 1.89Hz), 8.37(dd, 1H, J=5.13, 1.62Hz), 8.57(dd, 1H, J=1.89, 0.81Hz), 8.59(dd, 1H, J=1.62, 0.81Hz), 8.81–8.83(m, 2H), 8.91–8.93(m, 2H), 8.98(dd, 1H, J=5.13, 0.81Hz), 9.09(dd, 1H, J=5.13, 0.81Hz)

[0069] 実施例7

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール 塩酸塩の製造

実施例1(2)で得られた溶液から単離した化合物(1.00g)に、トルエン(6.5mL)、2-プロパノール(6.5mL)を加え攪拌し、この溶液に濃塩酸(0.75mL)を加え、外温90℃で5時間攪拌した。室温に戻し、析出した結晶を取り出し2-プロパノール(3.0mL×3)で洗浄した。この結晶を80℃で3時間減圧乾燥し、標記化合物を淡灰色結晶として0.73g得た。

[0070] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 8.35–8.38(m, 3H), 8.57(s, 1H), 8.94–8.97(m, 3H)

[0071] 実施例8

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール 硫酸塩の製造

実施例1(2)で得られた溶液から単離した化合物(1.0g)に、トルエン(6.5mL)、2-プロパノール(6.5mL)を加え攪拌し、この溶液に濃硫酸(0.43mL)を加え、外温90℃で6時間攪拌した。室温に戻し、析出した結晶を取り出し2-プロパノール(3.0mL×3)で洗浄した。この結晶を80℃で4時間減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として0.81g得た。

[0072] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 8.32–8.35(m, 3H), 8.57(dd, 1H, J=1.76, 0.95Hz), 8.94–8.98(m, 3H)

[0073] 実施例9

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールメタンスルホン酸塩の製造

実施例1(2)で得られた溶液から単離した化合物(1.0g)に、トルエン(6.5mL)、2-プロパノール(6.5mL)を加え攪拌し、この溶液にメタンスルホン酸(0.75mL)を加え、外温90℃で6時間攪拌した。室温に戻し、析出した結晶を取り出し2-プロパノール(3.0mL×3)で洗浄した。この結晶を80℃で4時間減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として0.84g得た。

[0074] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm) 2.34(s, 3H), 8.32–8.35(m, 3H), 8.58(dd, 1H, $J=1.62$, 0.81Hz), 8.96–8.98(m, 3H)

[0075] 実施例10

N-(4-メキシベンジル)-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例1で得た黄色結晶(1.02g)のN,N-ジメチルアセトアミド(10.0mL)懸濁液に、4-メキシベンジルクロリド(0.67mL)を滴下し室温で10分攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン(0.83mL)を滴下し外温90℃で5時間20分加熱した。この反応液を終夜室温で放置後、トリメチルシリルニトリル(0.68mL)を滴下し、10分攪拌後、N,N-ジメチルカルバミン酸クロリド(0.94mL)を滴下し、外温を60℃に上げ4時間45分反応液を攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5mol/L炭酸カリウム水溶液(15.0mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエン(30mL×2)で抽出し、水(15mL×2)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:20)で精製、室温にて減圧乾燥し、標記化合物を油状物として0.31g得た。(異性体混合物)

[0076] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.71(s, 6H), 5.63(s, 2H), 5.66(s, 2H), 6.86–6.91(m, 4H), 7.12–7.16(m, 4H), 7.77–7.79(m, 2H), 7.96–7.98(m, 2H), 8.08–8.10(m, 1H), 8.28(dd, 1H, $J=5.13$, 1.62Hz), 8.41–8.42(m, 1H), 8.49(dd, 1H, $J=1.62$, 0.81Hz), 8.71–8.74(m, 2H), 8.79–8.82(m, 2H), 8.89(dd, 1H, $J=5.13$, 0.81Hz), 8.95(dd, 1H, $J=5.13$, 0.81Hz)

[0077] 実施例11

N-ベンズヒドリル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例1で得た黄色結晶(1.00g)のN, N-ジメチルアセトアミド(10.0mL)懸濁液に、ベンズヒドリルクロリド(0.85mL)を滴下し室温で10分攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン(0.67mL)を滴下し外温90℃で5時間20分加熱した。この反応液を終夜室温で放置後、トリメチルシリルニトリル(0.67mL)を滴下し、10分攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド(0.92mL)を滴下し、外温を60℃に上げ3時間反応液を攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5mol/L炭酸カリウム水溶液(15.0mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエン(30mL×2)で抽出し、水(15mL×2)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:30)で精製、室温にて減圧乾燥し、標記化合物を油状物として0.21g得た。(異性体混合物)

[0078] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.29–7.42(m, 22H), 7.67(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 7.92(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 7.94–7.96(m, 1H), 8.23(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.28–8.29(m, 1H), 8.45–8.46(m, 1H), 8.70(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 8.82(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 8.86(dd, 1H, $J=5.13, 0.54\text{Hz}$), 8.94–8.96(m, 1H)

[0079] 実施例12

N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例2で得られた黄色結晶(0.50g)のN, N-ジメチルアセトアミド(5.0mL)懸濁液にベンジルククロメチルエーテル(0.32mL)を滴下し室温で10分攪拌後、トリエチルアミン(0.32mL)を滴下し外温90℃で3時間加熱した。この反応液を氷浴で冷却し、トリメチルシリルニトリル(0.32mL)を滴下して10分攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド(0.44mL)を滴下し、氷浴で1時間攪拌した。その後、外温を60℃に上げ3時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5mol/L炭酸カリウム水溶液(6.0mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液

をトルエン(15.0mL)で抽出し、水(5.0mL×2)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン:クロロホルム=1:30)で精製し、標記化合物を無色油状物として0.63g得た。(異性体混合物)

[0080] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.58(s, 3H), 2.59(s, 3H), 4.71(s, 2H), 4.73(s, 2H), 5.81(s, 2H), 5.87(s, 2H), 7.29–7.34(m, 10H), 7.70–7.72(m, 1H), 7.76–7.77(m, 1H), 7.82–7.83(m, 1H), 7.89–7.90(m, 1H), 8.22(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.31(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.48(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.53(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.62(dd, 1H, $J=5.27, 0.81\text{Hz}$), 8.69–8.71(m, 1H), 8.92(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$), 9.01(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$)

[0081] 実施例13

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール p-トルエンスルホン酸塩の製造

実施例12で得られたN-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール(0.63g)に、2-プロパノール(4.1mL)、トルエン(4.1mL)を加え攪拌し、この溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(0.85g)を加え、外温80℃で13時間攪拌した。室温に戻し析出した結晶を取り出し、2-プロパノール(3.8mL×2)で洗浄した。この白色結晶を60℃で5時間減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として0.58gを得た。

[0082] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 2.29(s, 3H), 2.77(s, 3H), 7.11(dd, 2H, $J=7.83, 0.54\text{Hz}$), 7.48(dd, 2H, $J=7.83, 0.54\text{Hz}$), 8.28–8.34(m, 3H), 8.57–8.58(m, 1H), 8.89(dd, 1H, $J=5.94, 1.35\text{Hz}$), 8.99(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$)

[0083] 実施例14

(1) N-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-クロロ-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例3で得られた5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-クロ

ロー4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール(1.00g)のN, N-ジメチルアセトアミド(10.0mL)懸濁液にベンジルクロロメチルエーテル(0.78mL)を滴下し、室温で10分間攪拌後、トリエチルアミン(0.78mL)を滴下し、外温120℃で2時間加熱して、N-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-クロロ-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール溶液を得た。一部この反応溶液を室温に戻し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:20)により精製し、標記化合物を白色結晶として確認した。(異性体混合物)

[0084] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.72(s, 2H), 4.74(s, 2H), 5.81(s, 2H), 5.83(s, 2H), 7.27-7.36(m, 10H), 7.90-7.96(m, 3H), 7.99-8.02(m, 5H), 8.33(d, 2H, $J=7.29\text{Hz}$), 8.43(d, 2H, $J=7.29\text{Hz}$), 8.59(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$), 8.67(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$)

[0085] (2) N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-クロロ-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

(1)で得られたN-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-クロロ-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール溶液を氷浴で冷却し、トリメチルシリルニトリル(0.58mL)を滴下、10分間攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド(0.80mL)を滴下し、氷浴で1時間攪拌した。その後、外温を60℃に上げ3時間攪拌した。この反応溶液を氷浴で冷却し、0.5mol/L炭酸カリウム水溶液(14.5mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエンで2回抽出し、このトルエン抽出溶液を合わせ、水(15mL×3)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:50)で精製し、標記化合物を白色結晶として1.48g得た。(異性体混合物)

[0086] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.72(s, 2H), 4.73(s, 2H), 5.86(s, 2H), 5.89(s, 2H), 7.31-7.35(m, 10H), 7.94(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$), 8.02-8.04(m, 3H), 8.23(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$), 8.32(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$), 8.50(d, 1H, $J=0.81\text{Hz}$), 8.55(d, 1H, $J=0.81\text{Hz}$), 8.61(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$), 8.70(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$), 8.93(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$),

9. 02(d, 1H, J=5. 13Hz)

[0087] 実施例15

(1) N-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-フェニル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例4で得られた5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-フェニル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール(0. 90g)のN, N-ジメチルアセトアミド(9. 0mL)懸濁液にベンジルクロロメチルエーテル(0. 92mL)を滴下し、室温で10分間攪拌後、トリエチルアミン(0. 92mL)を滴下し、外温90℃で5. 5時間加熱して、N-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-フェニル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール溶液を得た。この反応溶液に水を加え、トルエンで3回抽出を行い、このトルエン抽出溶液を合わせ、水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:10)で精製し、標記化合物を白色結晶として確認した。(異性体混合物)

[0088] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 4. 76(s, 4H), 5. 85(s, 2H), 5. 86(s, 2H), 7. 28-7. 36(m, 10H), 7. 47-7. 59(m, 6H), 7. 84(d, 1H, J=5. 13Hz), 7. 96-7. 99(m, 3H), 8. 03(d, 2H, J=6. 48Hz), 8. 09-8. 17(m, 4H), 8. 35(d, 2H, J=6. 48Hz), 8. 43(s, 2H), 8. 46(d, 2H, J=6. 48Hz), 8. 84(d, 1H, J=5. 13Hz), 8. 91(d, 1H, J=5. 13Hz)

[0089] (2) N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-フェニル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

(1)で得られたN-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-フェニル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール溶液を氷浴で冷却し、トリメチルシリルニトリル(0. 46mL)を滴下、10分間攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド(0. 63mL)を滴下し、氷浴で1時間攪拌した。その後、外温を60℃に上げ3時間攪拌した。この反応溶液を氷浴で冷却し、0. 5mol/L炭酸カリウム水溶液(8. 6mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエンで3回抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:40)で精製し、標記化合物を白色結晶として1.27g得た。(異性体混合物)

- [0090] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.59(s, 4H), 5.89(s, 2H), 5.91(s, 2H), 7.30–7.36(m, 10H), 7.50–7.59(m, 6H), 7.86(dd, 1H, $J=5.13, 1.35\text{Hz}$), 7.99(dd, 1H, $J=5.13, 1.35\text{Hz}$), 8.10–8.18(m, 4H), 8.26(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.35(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.46(d, 1H, $J=1.35\text{Hz}$), 8.50(d, 1H, $J=1.35\text{Hz}$), 8.53(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.58(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.86(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$), 8.92–8.94(m, 2H), 9.02(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$)

[0091] 実施例16

(1) N-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-[3-シアノ-4-{2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ}フェニル]-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例5で得られた5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-[3-シアノ-4-{2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ}フェニル]-1, 2, 4-トリアゾール(1.00g)のN, N-ジメチルアセトアミド(10.0mL)懸濁液に、ベンジルクロロメチルエーテル(1.26mL)を滴下し、室温で10分間攪拌後、トリエチルアミン(1.26mL)を滴下、外温90℃で6.5時間加熱して、N-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-[3-シアノ-4-{2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ}フェニル]-1, 2, 4-トリアゾール溶液を得た。この反応溶液に水を加え、クロロホルムで2回抽出を行い、このクロロホルム抽出溶液を合わせ、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:10)で精製し、標記化合物を黄色結晶として確認した。(異性体混合物)

- [0092] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.26(s, 6H), 3.46–3.50(m, 4H), 3.63–3.67(m, 4H), 3.83–3.86(m, 4H), 4.34–4.41(m, 4H), 7.29–7.34(m, 10H), 7.44(d, 1H, $J=8.91\text{Hz}$), 7.51(d, 1H, $J=8.91\text{Hz}$), 7.93(d, 2H, $J=6.75\text{Hz}$), 7.99(d, 2H, $J=6.75\text{Hz}$), 8.16(dd, 1H, $J=8.91, 1.89\text{Hz}$), 8.23(d, 1H, $J=1.89\text{Hz}$), 8.29–8.33(m, 4H), 8.42(d, 2H, $J=6.75\text{Hz}$)

[0093] (2)N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-[3-シアノ-4-{2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ}フェニル]-1, 2, 4-トリアゾールの製造

(1)で得られたN-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-[3-シアノ-4-{2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ}フェニル]-1, 2, 4-トリアゾール溶液を氷浴で冷却し、トリメチルシリルニトリル(0.42mL)を滴下、10分間攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド(0.58mL)を滴下し、氷浴で1時間攪拌後外温を60℃に上げ、3時間攪拌した。この反応溶液を氷浴で冷却し、0.5mol/L炭酸カリウム水溶液(7.9mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエンで5回抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:40)で精製し、標記化合物を黄色結晶として1.12g得た。(異性体混合物)

[0094] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.25(s, 3H), 3.26(s, 3H), 3.46-3.49(m, 4H), 3.63-3.67(m, 4H), 3.83-3.85(m, 4H), 4.37-4.41(m, 4H), 7.32-7.33(m, 10H), 7.46(d, 1H, $J=9.18\text{Hz}$), 7.53(d, 1H, $J=9.18\text{Hz}$), 8.16-8.34(m, 6H), 8.49(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.91(d, 1H, $J=4.86\text{Hz}$), 9.00(d, 1H, $J=4.86\text{Hz}$)

[0095] 実施例17

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-クロロ-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-クロロ-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール(1.36g)にトルエン(8.8mL)、2-プロパノール(8.8mL)を加え攪拌し、この溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(3.50g)を加え、80℃で18時間攪拌した。反応溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製後減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として0.82g得た。

[0096] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 8.03(dd, 1H, $J=5.13, 1.08\text{Hz}$), 8.09(d, 1H, $J=1.08\text{Hz}$), 8.31(dd, 1H, $J=4.86, 1.62\text{Hz}$), 8.55(d, 1H, $J=1.62\text{Hz}$), 8.63(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$), 8.94(d, 1H, $J=4.86\text{Hz}$)

[0097] 実施例18

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-フェニル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール
p-トルエンスルホン酸塩の製造

N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-フェニル-4-ピリ
ジル)-1, 2, 4-トリアゾール(1.00g)にトルエン(6.5mL)、2-プロパノール(6.5
mL)を加え攪拌し、この溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(1.16g)を加え、80
°Cで15時間攪拌した。加熱後室温に戻し、析出した白色結晶を濾取し、2-プロパノ
ールで洗浄後減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として0.96g得た。

[0098] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.29(s, 3H), 7.12(d, 2H, $J=8.10\text{Hz}$),
7.49(d, 2H, $J=8.10\text{Hz}$), 7.55-7.64(m, 3H), 8.08(dd, 1H, $J=5.27$,
1.62Hz), 8.15(dd, 2H, $J=8.10$, 1.62Hz), 8.35(dd, 1H, $J=5.13$, 1.
89Hz), 8.58(dd, 1H, $J=1.62$, 0.81Hz), 8.61(dd, 1H, $J=1.89$, 0.81
Hz), 8.91-8.95(m, 2H)

[0099] 実施例19

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-[3-シアノ-4-{2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ}フ
ェニル]-1, 2, 4-トリアゾールの製造

N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-[3-シアノ-4-{2-(
2-メトキシエトキシ)エトキシ}フェニル]-1, 2, 4-トリアゾール(1.11g)にトルエン(
7.2mL)、2-プロパノール(7.2mL)を加え攪拌し、この溶液にp-トルエンスルホン
酸一水和物(3.36g)を加え、80°Cで30時間攪拌した。反応溶媒を減圧除去し、残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、
さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)で精製した後、減圧乾燥し、
標記化合物を白色結晶として0.39g得た。

[0100] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.25(s, 3H), 3.46-3.49(m, 2H), 3.63
-3.66(m, 2H), 3.83(t, 2H, $J=4.59\text{Hz}$), 4.38(t, 2H, $J=4.59\text{Hz}$), 7.
51(d, 1H, $J=8.91\text{Hz}$), 8.28-8.37(m, 3H), 8.52(s, 1H), 8.89(d, 1H
, $J=5.13\text{Hz}$)

[0101] 試験例

血清尿酸低下作用

7週齢の雄性ウイスター系ラット(1群4匹)に、0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁した被験物質を、投与量が0.3mg/5mL/Kgとなるように胃ゾンデを用いて強制経口投与した。被験物質投与6時間後に眼窩静脈より採血し、血液を室温で1時間放置した後2000×gで10分間遠心分離して血清を採取した。血清尿酸値は尿酸測定用キット(和光純薬・リンタングステン酸法)にて測定し、以下の式により血清尿酸低下率を算出したところ、実施例2で得た化合物は51.1%の値を得た。

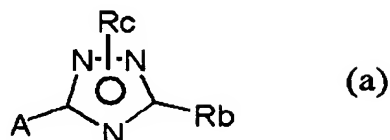
[0102] 血清尿酸低下率(%)

$$= (1 - \text{被験物質投与群の平均血清尿酸値} / \text{MC投与群の平均血清尿酸値}) \times 100$$

請求の範囲

[1] 一般式(a)

[化7]



(式中、Aは2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基又は置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を示し、Rbは置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、Rcは式(a)化合物を有機溶媒可溶性とし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示す)で表わされる1, 2, 4-トリアゾール化合物、その塩又はその水和物。

[2] 基Rcが、一般式(6)

[化8]

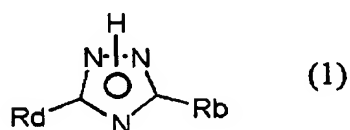


(式中、Ryは、置換又は非置換のアルキル基を示す)で表される基、ジフェニルメチル基又はp-アルコキシベンジル基である請求項1記載の1, 2, 4-トリアゾール化合物、その塩又はその水和物。

[3] 塩がp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸又は硫酸の塩である請求項1又は2記載の1, 2, 4-トリアゾール化合物、その塩又はその水和物。

[4] 一般式(1)

[化9]



(式中、Rdは2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基を示し、Rbは置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、水素原子は

トリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している)で表わされる化合物に、次式(2)

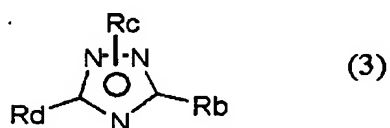
[化10]



(式中、Rcは目的物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基を示し、Xはハロゲン原子又はスルホン酸残基を示す)

で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(3)

[化11]

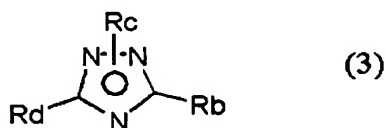


(式中、Rcは式(3)の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示し、Rd及びRbは前記と同じものを示す)

で表される化合物、その塩又はその水和物の製造方法。

[5] 一般式(3)

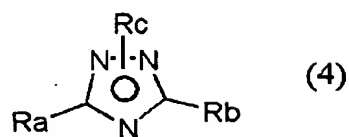
[化12]



(式中、Rdは2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基を示し、Rbは置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、Rcは式(3)の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示す)

で表される化合物に、ニトリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(4)

[化13]

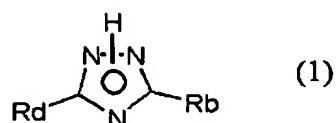


(式中、R_aは置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を示し、R_b及びR_cは前記と同じものを示す)

で表される化合物、その塩又はその水和物の製造方法。

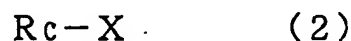
[6] 一般式(1)

[化14]



(式中、R_dは2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基を示し、R_bは置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している)で表わされる化合物に、次式(2)

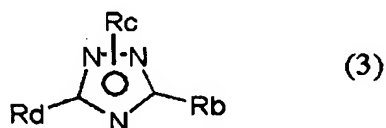
[化15]



(式中、R_cは目的物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基を示し、Xはハロゲン原子又はスルホン酸残基を示す)

で表される化合物を反応させて一般式(3)

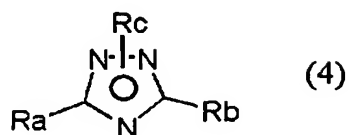
[化16]



(式中、R_cは式(3)の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示し、R_d及びR_bは前記と同じものを示す)

で表される化合物を得、次いでこれにニトリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(4)

[化17]

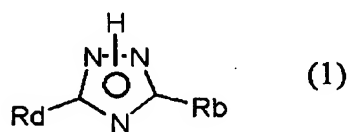


(式中、R_aは置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を示し、R_b及びR_cは前記と同じものを示す)

で表される化合物、その塩又はその水和物の製造方法。

[7] 一般式(1)

[化18]



(式中、R_dは2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基を示し、R_bは置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している)で表わされる化合物に、次式(2)

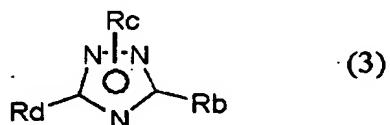
[化19]



(式中、R_cは目的物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基を示し、Xはハロゲン原子又はスルホン酸残基を示す)

で表される化合物を反応させて一般式(3)

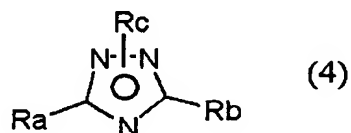
[化20]



(式中、Rcは一般式(3)の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示し、Rd及びRbは前記と同じものを示す)

で表される化合物を得、次いでこれにニトリル化剤を反応させて一般式(4)

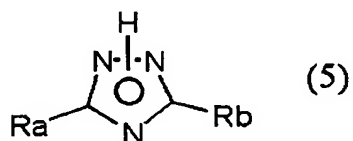
[化21]



(式中、Raは置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を示し、Rb及びRcは前記と同じものを示す)

で表される化合物を得、更にこれに酸を反応させることを特徴とする一般式(5)

[化22]

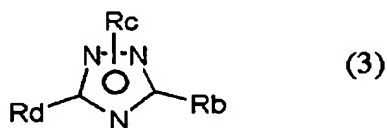


(式中、Ra及びRbは前記と同じものを示し、水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している)

で表される1, 2, 4-トリアゾール化合物、その塩又はその水和物の製造方法。

[8] 一般式(3)

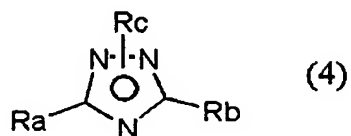
[化23]



(式中、Rdは2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基を示し、Rbは置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、Rcは式(3)の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示す)

で表される化合物にニトリル化剤を反応させて一般式(4)

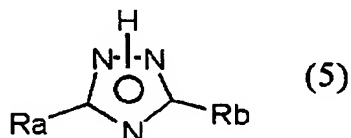
[化24]



(式中、Raは置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を示し、Rb及びRcは前記と同じものを示す)

で表される化合物を得、次いでこれに酸を反応させることを特徴とする一般式(5)

[化25]



(式中、Ra及びRbは前記と同じものを示し、水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している)

で表される1, 2, 4-トリアゾール化合物、その塩又はその水和物の製造方法。

[9] 基Rcが、一般式(6)

[化26]



(式中、Ryは、置換又は非置換のアルキル基を示す)

で表される基、ジフェニルメチル基又はp-アルコキシベンジル基である請求項4〜8のいずれか1項記載の製造方法。

[10] 塩がp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸又は硫酸の塩である請求項4〜9のいずれか1項記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/14, 401/04, A61K31/444, 31/4439, A61P19/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/14, 401/04, A61K31/444, 31/4439, A61P19/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X A | JP 2002-528447 A (Dow Agrosciences LLC), 03 September, 2002 (03.09.02), Claims 1 to 13 & WO 00/24735 A1 & EP 1123287 A1 | 1, 3 2, 4-10 |
| X A | JP 50-24315 B2 (Merck & Co., Inc.), 14 August, 1975 (14.08.75), Claims 1 to 2; page 3, right column, lines 18 to 26 & FR 2172507 A1 & US 3850558 A | 1, 3-4 2, 5-10 |
| X A | JP 50-25569 A (Merck & Co., Inc.), 18 March, 1975 (18.03.75), Claim 1; page 2, upper right column, line 15 to lower left column, line 8 & FR 2230357 A1 & US 3882134 A | 1, 3-4 2, 5-10 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August, 2004 (18.08.04)

Date of mailing of the international search report

07 September, 2004 (07.09.04)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010456

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X A | JP 49-46622 B2 (Merck & Co., Inc.), 11 December, 1974 (11.12.74), Claims 1 to 5 (Family: none) | 1,3-4 2,5-10 |
| A | JP 53-73569 A (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), 30 June, 1978 (30.06.78), Full text (Family: none) | 5-10 |
| A | JP 2001-72664 A (Mitsubishi Rayon Co., Ltd.), 21 March, 2001 (21.03.01), Full text (Family: none) | 5-10 |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D401/14, 401/04, A61K31/444, 31/4439, A61P19/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D401/14, 401/04, A61K31/444, 31/4439, A61P19/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|-------------------|
| X A | JP 2002-528447 A (ダウ・アグロサイエンス・エル・エル・シー) 2002. 09. 03, 請求項 1-13 & WO 00/24735 A1 & EP 1123287 A1 | 1, 3 2, 4-10 |
| X A | JP 50-24315 B2 (メルク・エンド・カムパニー・インコーポレーテッド) 1975. 08. 14, 請求項 1-2, 第3頁右欄第18~26行 & FR 2172507 A1 & US 3850558 A | 1, 3-4 2, 5-10 |
| X A | JP 50-25569 A (メルク・エンド・カムパニー・インコーポレイテッド) 1975. 03. 18, 請求項 1, 第2頁右上欄第15行~同頁左下欄第8行 & FR 2230357 A1 & US 3882134 A | 1, 3-4 2, 5-10 |

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 08. 2004

国際調査報告の発送日

07. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4 C

3 2 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|-------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X A | JP 49-46622 B2 (メルク・エンド・カムパニー・インコーポレイテッド) 1974. 12. 11, 請求項 1-5 (ファミリーなし) | 1, 3-4 2, 5-10 |
| A | JP 53-73569 A (三菱化成工業株式会社) 1978. 06. 30, 全文 (ファミリーなし) | 5-10 |
| A | JP 2001-72664 A (三菱レイヨン株式会社) 2001. 03. 21, 全文 (ファミリーなし) | 5-10 |